



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS Y
DIABETES INSÍPIDA EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

CLARISSA LIZETH AGUILAR MOLINA

TUTOR DE TESIS:

DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO



CIUDAD DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

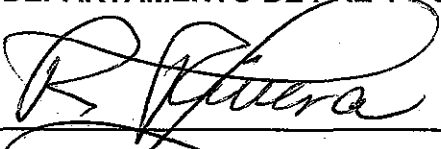
ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS Y DIABETES INSÍPIDA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA



DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
TUTOR DE TESIS



DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
CO-TUTOR DE TESIS



DR. ALEJANDRO GONZALEZ GARAY
TUTOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
JUSTIFICACIÓN	12
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	16
MATERIAL Y MÉTODOS	16
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	17
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	24
RECURSOS	26
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	26

CONFLICTO DE INTERESES	27
FINANCIAMIENTO.....	27
CÁLCULO DE LA MUESTRA	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
ASPECTOS ÉTICOS	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	29
ANEXO I: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	30
BIBLIOGRAFÍA	32

ANTECEDENTES:

EPIDEMIOLOGÍA

La Histiocitosis de Celulas de Langerhans (HCL) se trata de un trastorno proliferativo que se caracteriza por la infiltración y acumulación de histiocitos y otras células efectoras inmunes dentro de varios tejidos. El término "histiocito" se refiere a varios tipos de células, incluyendo: monocitos / macrófagos, células dendríticas dérmicas / intersticiales y células de Langerhans (LC).

La incidencia estimada de la HCL es de 8,9 casos por millón de niños menores de 15 años por año, con una edad media al diagnóstico de 3 años (5). De la serie realizada en México se reportaron 224 casos con diagnóstico anatomopatológico de HCL a lo largo de 29 años, es decir, 7.7 nuevos casos por año. La distribución por género fue de 43.3 % de género femenino y 56.7% del sexo masculino.

Las causas y los factores de riesgo para el desarrollo de la HCL no están claros (6) También se ha mostrado una diferente incidencia de HCL diseminada por raza y el grupo étnico; siendo mayor para los hispanos y una menor incidencia en la raza negra (8) también han mostrado una correlación con las infecciones maternas y neonatales (6, 9 y 10) y la falta de vacunas infantiles, (6,9) antecedentes familiares de enfermedad de la tiroides, (6) fertilización in vitro (11) y problemas de alimentación y de transfusiones (10). Por último, las condiciones socioeconómicas más bajas se han asociado con una mayor incidencia de histiocitosis de células de Langerhans diseminada (8).

Asociaciones de familiares, particularmente la observación de mayor incidencia en gemelos monocigóticos de los pacientes afectados, han sugerido la presencia de una predisposición germinal al menos para una parte de casos (7).

Los patrones de presentación, van desde la ENFERMEDAD LIMITADA : lesión única o con participación de un solo sistema. En los niños mayores es común la enfermedad en un solo sistema, que regularmente afecta hueso y por lo general requiere manejo mínimo e incluso puede revertir espontáneamente, también se ha reportado HCL a piel o ganglios linfáticos. Y la ENFERMEDAD DISEMINADA: la presentación más frecuente es multisistémica, en los lactantes, en ocasiones con falla orgánica.

La HCL tiene un amplio espectro clínico y su pronóstico está relacionado con la forma de presentación. Casi todos los órganos del cuerpo pueden ser afectados por HCL. Debido a la frecuente participación de los huesos del cráneo y de la región hipotálamo-hipófisis (diabetes insípida como manifestación clave), la HCL se ha relacionado estrechamente con el sistema nervioso central (CNS).

La asociación de HCL con diabetes insípida es frecuente (24%) y puede aparecer en forma temprana o tardía, sobre todo en las formas multisistémicas y recidivantes. Puede presentarse de forma aislada y como el debut de la enfermedad (4%), o se

producen de forma concomitante con otra ubicación (7%), o después de producirse la afectación extra pituitaria (14%)

A pesar de un tratamiento adecuado, los sobrevivientes de la HCL en la infancia pueden tener secuelas a largo plazo, algunos de los cuales pueden no ser evidentes hasta muchos años más tarde. Un estudio retrospectivo de pacientes con antecedentes de afección a múltiples órganos reportó que el 75% tenían secuelas detectables a largo plazo con la disfunción hipotálamo-pituitaria (50%), disfunción cognitiva (20%), y la participación del cerebelo (17,5%). Otras secuelas pueden ser multifactorial, tales como retraso en el crecimiento.

FISIOPATOLOGÍA:

No está claro si la HCL se debe a una transformación maligna o a una disregulación inmune de las CL. La histopatología de las lesiones y la clínica sugieren la participación de citoquinas en su patogenia (4, 5). En las lesiones óseas se produce Interleuquina 1 (IL1), la cual estaría involucrada en la destrucción ósea (6). Además, la IL-1 parece ser una de las moléculas necesarias para la diferenciación y migración de la célula de Langerhans normal de la piel hacia el ganglio linfático (7). En presencia del factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágico (GM-CSF) y factor de necrosis tumoral alfa, las células progenitoras hematopoyéticas (CD34+) se diferencian a células de Langerhans(8), ambas interleuquinas se encuentran en las lesiones de HCL, y en niveles mucho más altos que en controles sanos(9).

Otros reguladores del sistema inmunológico y del metabolismo óseo se han encontrado elevados, como la Osteoprotegerina, la cual se encuentra elevada en pacientes con enfermedad sistémicas y disminuye en respuesta al tratamiento (10). Las concentraciones séricas de IL-1-Ra en pacientes con histiocitosis (HCL) se hallaron significativamente más elevados que en controles. El incremento del IL-1Ra señala y categoriza la inflamación presente en los pacientes y sus consecuencias negativas (ej. Fibrosis) sobre los diferentes órganos (9). El reconocimiento de la fibrosis medular en los pacientes con histiocitosis, señala la posible acción de las citoquinas profibróticas en respuesta a la inflamación característica de esta enfermedad (11).

El origen neoplásico está fundamentado en trabajos que encontraron que la proliferación de las (CL) era clonal (12), sumado al reciente hallazgo de la presencia de la mutación BRAFV600E en el 60% de las biopsias de HCL analizadas (13)

PATOLOGÍA

Dado que las células de Langerhans patológicas activan otras células inmunológicas, el examen microscópico del tejido enfermo muestra eosinófilos, neutrófilos, linfocitos, histiocitos en adición a las células de HCL; este aspecto es lo que se ha descrito tradicionalmente como granuloma eosinofílico, con abscesos y necrosis que pueden estar presentes.

Las células de HCL son grandes, ovaladas, y mononucleares, con un núcleo prominente y citoplasma eosinófilo, éstas no tienen procesos de las células

dendríticas como las células de Langerhans cutáneas. Se tiñen positivo para la proteína S-100, CD1a y CD207(langerina) y contienen inclusiones en forma de bastoncillos citoplasmáticos llamados gránulos de Birbeck. El diagnóstico de la HCL se hace por tinción positiva típica con CD1a o CD207(12).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Clásicamente, HCL se definió como 3 enfermedades distintas; granuloma eosinofílico, enfermedad de Hand-Schüller-cristian, y la enfermedad de Abt-Letterer-Siwe eran diferentes descripciones clínicas dentro del mismo espectro de afectación sistémica progresiva. El granuloma eosinófilo, ya sea en solitario o multifocal, se encuentra predominantemente en niños mayores y en los adultos jóvenes, con un pico de incidencia entre los 5 y 10 años de edad, es la forma más común de HCL, representando aproximadamente el 60% a 80% de los diagnósticos.

La enfermedad de Hand-Schüller-cristian fue descrita históricamente como una tríada clínica de las lesiones óseas líticas, exoftalmos causados por la participación orbital, y la diabetes insípida (DI). Se describe con mayor frecuencia en los primeros 4 a 7 años de vida, y se puede dar cuenta de aproximadamente el 15% y el 40% de todos los casos de HCL. Y la enfermedad Abt-Letterer-Siwe es la manifestación más grave de la HCL, aunque rara. Por lo general, los pacientes son menores de 2 años de edad y se presentan con una erupción seborreica escamosa, secreción del oído, y signos de afectación sistémica grave con síntomas como citopenias, disfunción pulmonar, linfadenopatía o hepatoesplenomegalia. (14)

Hoy en día, esta vieja terminología ha sido reemplazado por un sistema de clasificación que se basa en el sitio de las lesiones, el número de sitios involucrados (único o multisistémica / local o multifocal), y si la enfermedad implica órganos de riesgo (sistema hematopoyético, el hígado o bazo). Esta clasificación es la base para el tratamiento adaptado al riesgo que se utiliza en la actualidad. (Tabla 1).

Clasificación clínica de los pacientes con HCL de acuerdo con la Sociedad del histiocito

GRUPO CLÍNICO	SISTEMA AFECTADO	ORGANO AFECTADO
1	Pacientes con riesgo multisistémico	Cualquier órgano de riesgo
2	Pacientes con bajo riesgo sistémico	≥2 órganos que no sean de riesgo
3	Único sistema: - Multifocal - Sitio especial ^b	≥2 lesiones en un órgano o en un sitio especial ^b
-	Único sistema Unifocal o localizado	Una lesión en un órgano

- a. Órganos de riesgo consisten en pulmón, hígado, bazo, médula ósea, o disfunción hematológica.
- b. Sitios especiales son lesiones intracraneales con extensión a tejidos blandos o lesiones vertebrales con extensión intraespinal a tejidos blandos.

SITIOS DE AFECTACIÓN

Todos los órganos pueden ser afectados por HCL. Los órganos y sistemas más comúnmente implicados se destacan a continuación:

Hueso

El hueso es el sistema más comúnmente afectado; las lesiones óseas están presentes en aproximadamente el 80% de los pacientes con HCL(15). El sitio más común de participación es el cráneo (27%), seguido por el fémur (13%), mandíbula (11%), y la pelvis (10%) (16). Sobre todo, los estudios radiográficos típicamente muestran lesiones líticas, lesiones especialmente perforadas de salida en el cráneo sin esclerosis marginal o reacción perióstica.

El dolor y la formación de tumores en un área localizada de hueso es una presentación muy común de HCL. En el cráneo, las lesiones suelen ser suaves y sensibles al tacto. Las lesiones del cráneo pueden incluir una masa de partes blandas presionando sobre la dura, pero la extensión intracraneal grave es rara. La participación de la base del cráneo también es muy común en la HCL; lugares típicos incluyen los huesos de la órbita o el hueso temporal (normalmente la mastoides). En estos casos, otitis media o externa son signos de presentación comunes. La participación de los cuerpos vertebrales también es común, y la presencia de una vértebra plana es frecuente.

Piel

Las lesiones más comunes de la piel son el eczema seborreico, que normalmente se produce en los bebés, y una forma neonatal se caracteriza por pápulas rojas diseminadas con ulceración central. Afectación cutánea aislada por lo general lleva un buen pronóstico, con aproximadamente el 60% de probabilidad de regresión. Sin embargo, se requiere una vigilancia estrecha, como la reactivación o progresión de afectación multisistémica que se ha observado en hasta el 40% de los casos(12,17)

Neuroendocrino y sistema nervioso central

La Diabetes Insípida causada por afectación del tallo hipofisario se produce en aproximadamente el 25% de los casos, puede ser aislada e inaugural (4%), se producen de forma concomitante con otra ubicación (7%), o después de producirse la implicación extra pituitaria (14%) (11, 12). La HCL es también un diagnóstico común en los pacientes con DI de causa desconocida, y casi todos los pacientes

con DI causadas por HCL tienen afectación de otros órganos al mismo tiempo o subsecuentemente(14).

La deficiencia de la hormona del crecimiento, es también una complicación común y destaca la importancia de un seguimiento endocrino exhaustivo en pacientes con HCL. Lesiones en masa de la materia gris o blanca son menos frecuentes(1%). Participación del esfenoides, orbital, etmoidal, cigomático, o huesos temporales confiere un mayor riesgo(en general 25%) de la participación del sistema nervioso central, incluyendo neurodegeneración tardía, un fenómeno inflamatorio de la patogénesis que se caracteriza por disfunción del cerebelo y déficit neurocognitivo (18).

Pulmonar

La participación de los pulmones por lo general se produce en el contexto de afectación multisistémica, limita habitualmente a los niños pequeños. Los pacientes suelen presentar disfunción pulmonar incluyendo taquipnea, disnea y tos. Los hallazgos radiológicos son típicos para la presencia de un patrón reticulonodular con la formación de ampollas. La afectación pulmonar aislada es una presentación rara que se encuentra casi exclusivamente en adultos con el hábito de fumar

Sistema hematopoyético

La presencia de disfunción hematopoyética en forma de citopenias es un signo de mal pronóstico. Se produce en el contexto de afectación multisistémica, con mayor frecuencia en niños pequeños. Su fisiopatología es multifactorial, incluyendo la participación directa de la médula ósea, así como la destrucción periférica causada por hiperesplenismo a partir de células de Langerhans que se infiltran en el bazo(20).

Sistema hepatobiliar

La afectación hepática, que normalmente se produce en los lactantes con enfermedad multisistémica, también conlleva un mal pronóstico. Los pacientes presentan hipoalbuminemia, edema, hepatomegalia o hiperbilirrubinemia conjugada. Una complicación bien descrita de la implicación hepática es el desarrollo de la colangitis esclerosante y la fibrosis hepática, lo cual puede resultar en la insuficiencia hepática y la necesidad de un trasplante de hígado

TRATAMIENTO

El tratamiento de la HCL en los últimos años ha reflejado los conceptos cambiantes del proceso de la enfermedad. De hecho, las dificultades en el desarrollo de terapias más eficaces están vinculados a las deficiencias en la comprensión de la patogénesis de la HCL. Los estudios retrospectivos de Lahey, mostraron que,

aunque muchos órganos pueden albergar la proliferación de células patógenas, sólo si la función del órgano fue interrumpido era tal implicación de importancia pronóstica. Los pacientes podrían entonces ser estratificados en diferentes categorías de riesgo basados en el grado de su enfermedad y el grado de disfunción de órganos.

Las pacientes con la enfermedad de sistema único confinadas a un solo sitio por lo general sólo requieren terapia local u observación. Los pacientes con enfermedad más extensa requieren terapia sistémica; varios grupos han explorado los enfoques basados en el riesgo, que se resumen a continuación.

Se han usado diversos agentes de quimioterapia solos o combinados para el tratamiento de la HCL, desde hace más de 20 años se han utilizado combinaciones con citarabina, vincristina y Prednisona.

En México desde el 2007 se ha establecido un protocolo nacional para el tratamiento de la HCL de acuerdo a los grupos de riesgo. Se basa principalmente en antimetabolitos como el metotrexate (MTX), alcaloides de la vinca principalmente vinblastina (VBL) y el uso de esteroide como prednisona (PDN).

El tratamiento consiste en curso de inducción y posteriormente fase de mantenimiento, con un promedio de 24 a 52 semanas de tratamiento total ⁽¹⁸⁾. La primera evaluación en todos los grupos de riesgo es a la semana 6 de tratamiento antes de decidir continuar con el protocolo.

Aquellos pacientes con enfermedad que fallan después de dos cursos de quimioterapia con mala respuesta de las lesiones o persistencia de la disfunción de órgano afectado se consideran con enfermedad refractaria a tratamiento.⁽¹⁹⁾ En estos pacientes lo recomendable es intensificación del tratamiento o cambio de esquema de quimioterapia. En el caso del protocolo nacional se considera refractariedad a tratamiento posterior a haber recibido 2 cursos de inducción a la remisión que es igual a 12 semanas de tratamiento.

Supervivencia global de la HCL

El pronóstico está estrechamente ligado a la extensión de la enfermedad, a la presentación cuando hay involucro de órganos de riesgo (bazo, hígado y/o médula ósea) y a la respuesta al tratamiento inicial. La designación de alto riesgo es debido a la alta mortalidad (35%) en aquellos que no responden bien al tratamiento en las primeras seis semanas. Por muchos años, el pulmón se consideraba un órgano de alto riesgo, sin embargo el involucro de este órgano por sí solo actualmente ya no es considerado como riesgo considerable de muerte⁽²⁶⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad caracterizada por la proliferación clonal de células del sistema monocítico. La incidencia estimada de la HCL es de 8,9 casos por millón de niños menores de 15 años por año, con una edad media al diagnóstico de 3 años (5). En México a lo largo de los últimos 29 años se reportaron 224 casos con diagnóstico anatomopatológico de HCL es decir, 7.7 nuevos casos por año.

La HCL tiene un amplio espectro clínico y su pronóstico está relacionado con la forma de presentación. Casi todos los órganos del cuerpo pueden ser afectados por HCL, Debido a la frecuente participación de los huesos del cráneo y de la región hipotálamo-hipófisis (diabetes insípida como manifestación clave), la HCL se ha relacionado estrechamente con el sistema nervioso central SNC.

El desarrollo de diabetes insípida está determinado por factores tales como: la afectación multisistémica, el sitio de afectación primaria, la presencia de lesiones en cráneo, lesiones orbitales, y en particular la extensión intracraneal de las lesiones óseas, que se han identificado como factores de riesgo para la misma, sin embargo hay casos reportados que aun sin estos factores de riesgo la pueden presentar y es poco claro cuál es la causa de la misma.

De esta manera deseamos realizar un estudio que nos permita describir y analizar de manera retrospectiva las características clínicas y evolución natural de los pacientes con diagnóstico de HCL y diabetes insípida en el Instituto Nacional de Pediatría, considerando que no se cuenta con estudios previos que caractericen los diferentes contextos en los que se presenta, y las graves secuelas que esta entidad constituye siendo un padecimiento crónico, sobre todo a nivel cognitivo por el desarrollo de enfermedad neurodegenerativa del SNC.

JUSTIFICACIÓN

La asociación de HCL con diabetes insípida es frecuente (24%) y puede aparecer en forma temprana o tardía, sobre todo en las formas multisistémicas y recidivantes. Puede presentarse de forma aislada y como el debut de la enfermedad (4%), o se producen de forma concomitante con otra ubicación (7%), o después de producirse la afectación extra pituitaria (14%)

Cabe señalar que una vez instaurado el diagnóstico de DI, este no puede ser revertido, Sin embargo, el rápido institución de la quimioterapia sistémica para enfermedad diseminada parece prevenir la aparición de DI y puede ser responsable de la baja frecuencia de DI en algunos estudios. El inicio de DI se ha asociado con otras señales de HCL activa. El riesgo acumulativo de desarrollar DI después de un tiempo de observación promedio de 5 años 3 meses ha sido hasta del 11%.

El conocimiento de la evolución y comportamiento clínico de los pacientes con HCL y diabetes insípida a través del presente estudio nos permitiría una intervención adecuada, con el fin de obtener mejores resultados en los tratamientos aplicados hacia esta entidad y como un aspecto sumamente importante en el proceso de rehabilitación de la misma.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

- 1) ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes con HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología de INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio de 2015?
- 2) ¿Cuál es el sitio de afección primaria los pacientes con HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología de INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio de 2015?
- 3) ¿Cuál es el grupo de riesgo de los pacientes con HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología de INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio de 2015?
- 4) ¿Cuáles son las características de los estudios de laboratorio y de imagen, al diagnóstico de los pacientes con HCL y Diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología de INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio de 2015?
- 5) ¿Cuál es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de HCL y el diagnóstico de diabetes insípida de los pacientes con HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología de INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio de 2015?
- 6) ¿Cuál es la frecuencia de muerte de los pacientes con HCL y Diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología de INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero de 2015?

HIPÓTESIS

1. Los pacientes con histiocitosis de células de langerhans y diabetes insípida son en el 50% del sexo femenino, con edad promedio al diagnóstico de 3 años.
2. El sitio de afección primaria de los pacientes con HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología de INP será: lesiones líticas en cráneo en 80%
3. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de HCL y el diagnóstico de diabetes insípida es variable en los pacientes con HCL atendidos en el servicio de Oncología de INP.
4. Las características de los estudios de laboratorio al diagnóstico de los pacientes con HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología de INP serán: DHL > 300mg/dl, Hb < 10gr/dl, Plaquetas < 100 000/ul, PFH 2 veces mayor al nivel normal 18% y DU < 1010 90%, Na < 135 en el 50%. En los estudios de imagen se observaran lesiones líticas en el 100% de los pacientes.
5. La frecuencia de muerte de los pacientes con HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología de INP será del 20%.

OBJETIVO GENERAL.

1. Conocer las características clínicas, sitios de afección, características de laboratorio, de imagen, tiempo de evolución y frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología del INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio de 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Describir las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con HCL y diabetes insípida en los pacientes atendidos en el servicio de Oncología del INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio de 2015.
2. Describir las características de los estudios de laboratorio y de imagen más frecuentes al diagnóstico de los pacientes con HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología del INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio de 2015.
3. Conocer la frecuencia de muerte de los pacientes pediátricos con HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología del INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio de 2015.
4. Analizar el tiempo transcurrido del diagnóstico de HCL al diagnóstico de Diabetes insípida en los pacientes atendidos en el servicio de Oncología del INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio de 2015.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer el tratamiento que reciben los pacientes pediátricos con diagnóstico de HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología del INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio de 2015.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo y retrolectivo, transversal

MATERIAL Y MÉTODOS.

Población objetivo: pacientes pediátricos con diagnóstico de HCL y diabetes insípida atendidos en el servicio de Oncología de un hospital de tercer nivel en México.

Población elegible: pacientes pediátricos con diagnóstico de HCL y diabetes insípida tratados en el servicio de Oncología del INP en el período comprendido de enero de 2007 a junio 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de HCL corroborado por patólogo en el INP, así como diagnóstico por laboratorio de diabetes insípida, con densidad urinaria menor a 1.005, poliuria e hiponatremia
3. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del INP en el periodo comprendido de enero de 2007 a junio 2015.
4. Expediente de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al INP.
5. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico histopatológico, grupo de riesgo, características clínicas (dermatosis, adenopatías, lesiones líticas, disfunción orgánica), características de estudios de laboratorio (DHL, BH, EGO, Na), y de imagen a través de registros médicos en notas de médico especialista.

CIRTERIOS DE EXCLUSION

1. Expedientes de pacientes que hayan abandonado el tratamiento o hayan sido trasladados a otra institución antes de que se haya realizado al menos una evaluación.
2. Pacientes con síndromes histiocíticos del grupo 2º grupo 3.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Dependientes:

Características clínicas

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Adenomegalia	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos mayor a 1cm.	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física de cuello, axilas, ingles, región poplítea, realizada por médico oncólogo estandarizado, con medición mayor a 1cm.	Ausente/Presente
Dermatosis	Enfermedad cutánea que incluyen los anexos de la piel.	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física que demuestra la presencia de lesiones en piel descamativas	Ausente/Presente
Temperatura	Cuantificación de la actividad molecular de la materia	Cuantitativa continua	Termómetro digital marca termex.	Grados centígrados
Otitis	Proceso inflamatorio del oído. Según su localización puede ser externa o media.	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física y mediante otoscopia, con la presencia de otorrea y alteraciones en la membrana timpánica	Ausente Presente
Grupo de Riesgo	Clasificación reconocida por la Sociedad del Histiocito, para determinar el riesgo de los pacientes con HCL	Cualitativa ordinal	Grupo I. Pacientes con enfermedad multisistémica con afección de órganos de riesgo Grupo II. Pacientes con afección multisistémica sin afección de órganos de riesgo Grupo III. Enfermedad ósea multifocal y sitios especiales	Grupo I Grupo II Grupo III
Disfunción Pulmonar	Afección de HCL en pulmón	Cualitativa nominal dicotómica	Estudios histopatológico o afección por estudios de imagen (bulas, infiltrado difuso retículo nodular)	Ausente /presente
Disfunción Hepática	Afección de hígado por infiltración de HCL	Cualitativa nominal dicotómica	Hepatomegalias mayor a 3 cm, disfunción hepática (hiperbilirrubinemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, aumento de GGT, FA y Transaminasas) , presencia de ascitis, edema o diagnóstico histopatológico	Ausente/ Presente
Disfunción Hematopoyética	Afección de médula ósea por infiltración de HCL	Cualitativa nominal dicotómica	Anemia Hb<10g/dl Leucopenia: Leucocitos <4x10 ⁹ Trombocitopenia: Plaquetas <100x10 ⁹ en boimetría hemática	Ausente/Presente
Diabetes Insípida	Alteración metabólica secundaria a	Cualitativa nominal dicotómica	Poliuria Hiponatremia Densidad urinaria <1.005	Ausente/presente

deficiencia de
hormona anti
diurética

en examen general de
orina

Características de Laboratorio y Gabinete:

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Cuantitativa continua	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca BeckmanCoulter con toma de muestra de 150 uL	gr/dl
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 µm de diámetro, ¹ derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos.	Cuantitativa discreta	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca BeckmanCoulter con toma de muestra de 150 uL.	u/L
Deshidrogenasa láctica	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa.	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca BeckmanCoulter, con toma de muestra de 20uL.	mg/dl
Leucocitos	Representan el total de células blancas en un organismo.	Cuantitativa discreta	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca BeckmanCoulter con toma de muestra de 150 uL.	u/L
Fosfatasa Alcalina	Enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides.	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca BeckmanCoulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
Bilirrubinas	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos muertos.	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca BeckmanCoulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
Transaminasas	Son un conjunto de enzimas del grupo de las transferasas, pues transfieren grupos amino desde un metabolito a otro, generalmente	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca BeckmanCoulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L

aminoácidos.				
Albúmina	Principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Es sintetizada en el hígado.	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca BeckmanCoulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
Proteínas	Componentes oncóticos en el organismo encargadas de la síntesis de enzimas y sustancias nutritivas para el cuerpo.	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca BeckmanCoulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
Sodio	elemento químico de símbolo Na con número atómico 11, principal catión del plasma, la presión osmótica del plasma se correlaciona con la concentración de Na+	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca BeckmanCoulter, con toma de muestra de 20uL.	IU/L
Densidad urinaria	Medida del grado de concentración de una muestra de orina	Cuantitativa Discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca BeckmanCoulter, con toma de muestra de 20uL	g/dl
Radiografías Simple	Prueba diagnóstica de carácter visual bidimensional obtenida a partir de la emisión de rayos X.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Lesiones líticas secundaria a infiltración por HCL	Ausente/P resente
Tomografía computada	axial Método de imagen que utiliza rayos X para crear imágenes transversales del cuerpo por secciones.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Lesiones líticas secundarias a HCL Lesiones infiltrativas en órganos	Ausente/P resente
Resonancia Magnética	Consiste en la obtención de imágenes radiológicas mediante el empleo de un campo electromagnético y emisión de ondas de radio por parte de un escáner.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Lesiones secundarias a HCL	Ausente/P resente
Gamagrama Óseo	Examen de imagen que muestra áreas de aumento o disminución de recambio del metabolismo óseo.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Estudios positivo para afección por HCL	Ausente/P resente

Eventos de Muerte:

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Muerte	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Expediente clínico o certificado de defunción	Presente/ Ausente
---------------	--	--------------------------------	---	-------------------

Independientes:

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	-exploración física	Masculino / femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Quimioterapia	Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas.	Cualitativa nominal politómica	De acuerdo a esquema nacional de tratamiento: Metotrexate Vinblastina Prednisona 6 Mercaptopurina Arabinosido de Citocina Clofarabina Bifosfonatos	Ausente/Presente
Desmopresina	Fármaco sintético que tiene un efecto similar a la hormona antidiurética o vasopresina	Cuantitativa Discreta	De acuerdo a sintomatología	IU/

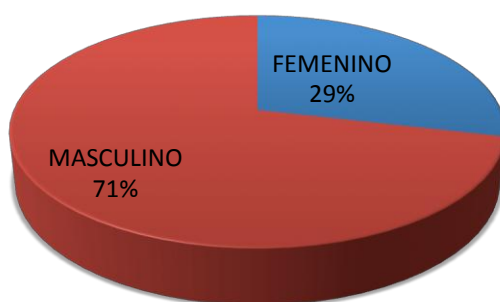
RESULTADOS

Durante el el periodo comprendido de Enero del 2007 a Junio 2015 audieron al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría 30 nuevos casos de Histiocitosis de células de Langerhans, entre los cuales se identificaron (7/30, 23%) con Diabetes Insípida.

A continuación se describen las principales características clínicas encontradas en dichos pacientes.

Según el género (5/7, 71.4%) eran masculino y (2/7, 28.5%) fememino. Gráfico 1. Con una relación 2.5:1. La media de edad fue de 80 meses (rango de 12-180 meses)

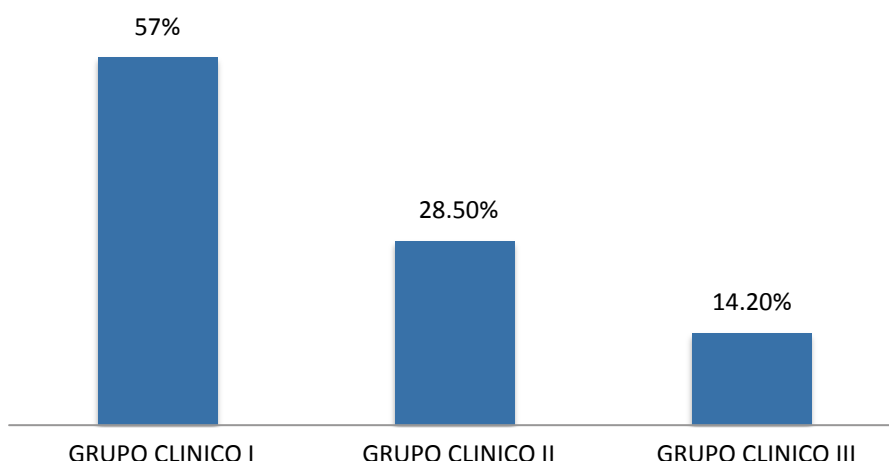
Distribución Según Género



La diabetes insípida se encontró en 4 pacientes al momento del diagnóstico y durante el tratamiento en los 3 pacientes restantes. La DI se diagnóstico en un paciente durante el primer año de manejo, y en (2/7, 28.5%) en los dos años subsiguientes al diagnóstico de HCL. El tratamiento establecido consistió en desmopresina en todos los casos (7/7, 100%).

De acuerdo al grupo clínico se encontraron que (4/7, 57%) pertenecían al GCI, GC II (2/7, 28.5%) y grupo clínico 3 (1/7, 14.2%).

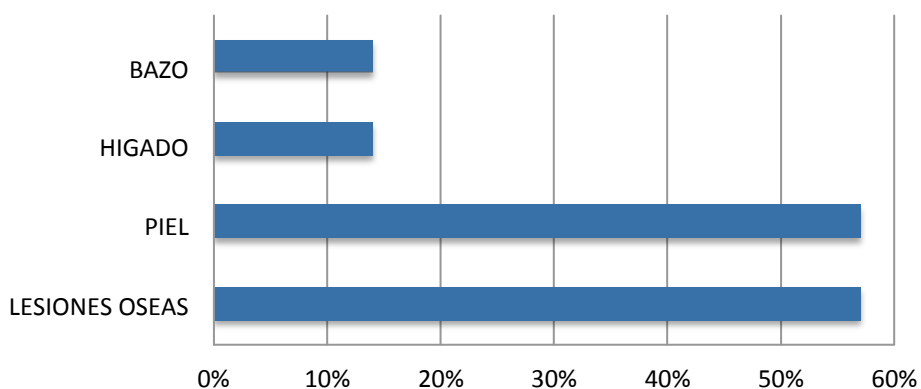
GRUPO CLINICO Y DIABETES INSIPIDA



De los sitios de afección al momento del diagnóstico se encontraron: lesiones óseas en (4/7, 57%), piel (4/7), hígado y bazo (1/7, 14%) otros como otitis y proptosis se encontraron en (2/7, 28.5%),y hallazgos como síntomas generales y pérdida de peso en (1/7,14%)

En cuanto a la afección de órganos al momento del diagnóstico, se encontró compromiso hematopoyético en uno de los pacientes, hepático (2/7, 28,5%) y pulmonar (2/7, 28.5%).

SITIO DE AFECCION Y DIABETES INSIPIDA



El abordaje diagnóstico se completó con la realización de exámenes de rutina que incluyeron biometría hemática, química sanguínea, densidad urinaria y estudios radiológicos que incluyeron TAC, PET y RM, así como el diagnóstico definitivo a través de la realización de estudio histopatológico.

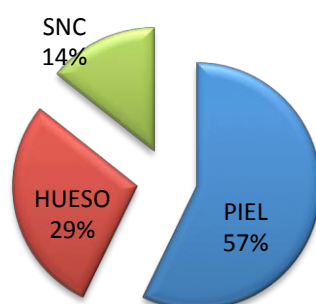
En los valores de la biometría hemática resaltan

ESTUDIO	MEDIANA
Hemoglobina	12g/dL
Leucocitos	12,100/mm3
Plaquetas	342000/mm3

Y en los estudios de imagen se presentaron alteraciones hipofisarias por resonancia magnética (5/7, 71%) y lesiones en huesos parietal y temporal en (4/7,57%) por TAC y PET.

El sitio donde se realizó la biopsia fue: piel (4/7, 57%), hueso (2/7, 28.5%) y SNC (1/7, 14%), con los siguientes marcadores : CD1a, S100 y CD207 en el 100% de los casos.

SITIO DE BIOPSIA Y DIABETES INSIPIDA



El tratamiento al cual fueron sometidos los pacientes incluía el protocolo nacional (6/7, 86%), y protocolo holandés (1/7, 14%), con la primera inducción (4/7, 57%) no tuvieron respuesta, respuesta parcial (1/7, 14%) y enfermedad progresiva(1/7, 14%). Se encontró en recaída (1/7, 14%) y el sitio fue a oído. No se documentó en la recaída diabetes insípida.

Actualmente a la fecha de la investigación se encuentran los 7 pacientes vivos , en tratamiento con quimioterapia.

DISCUSION

Los datos encontrados en el presente estudio entre los pacientes que acudieron al servicio de oncología con diagnóstico de HCL, durante el período comprendido de Enero del 2009 a Junio del 2015, revelan una incidencia de diabetes insípida del 23%, coincidiendo con otras series que reportan entre el 20-30%,(31) cifra que se ha mantenido más o menos estable, desde 1989 cuando Dunger y cols. mencionaban que durante el curso natural de la enfermedad al menos en el 25% ocurriría DI.(27)

Se encontró predominio del sexo masculino, 71% de los pacientes, con un relación H:M de 1.3:1. La edad media al diagnóstico para DI fue de 80 meses (rango de 12 a 180 meses), mientras que para el estudio del 2010, en el registro nacional francés de HCL reportaban una media de edad de 115 meses (22–196).(27)

El momento de presentación de la diabetes insípida entre los pacientes afectados se ha descrito de manera variable, en algunos casos al diagnóstico, durante el tratamiento, en las recaídas o inclusive cuando el paciente se encuentra en vigilancia, en relación a lo anterior encontramos que un 57% de los pacientes presentaban clínica de diabetes insípida, y otra afección concomitante, al momento del diagnóstico. La DI como manifestación inaugural y aislada de HCL, ocurre tan solo en el 4% de los casos, según Donadieu, en la descripción de casos realizada acerca del compromiso endocrinológico en pacientes con diagnóstico reciente de HCL(27). Hay solo 10 casos reportados de DI como primera manifestación de HCL, even though, esta situación haya sido descrita desde 1941. (32)

Durante el tratamiento se encontró DI en un 43%, en un período comprendido entre 1-2 años, al igual que otras series, Prosch et al, que para el 2004 reportaban un 51% de pacientes con DI apareciendo durante el primer año de transcurrido el tratamiento.(29). El inicio de DI se ha asociado con otras señales de HCL activa, sin embargo, la rápida institución de la quimioterapia sistémica para enfermedad diseminada parece prevenir la aparición de DI y puede ser responsable de la baja frecuencia de DI en algunos estudios.

Cabe señalar que una vez instaurado el diagnóstico de DI, este no puede ser revertido, con lo cual instaura el tratamiento a base de desmopresina, la cual fue utilizada en el 100% de los pacientes estudiados.

Casi todos los órganos del cuerpo pueden ser afectados por HCL, en un estudio retrospectivo en 54 pacientes con DI, Prosch et al, encontraron que los órganos más frecuentemente involucrados fueron huesos, piel y pulmones, y que el 86% de los pacientes con lesiones en hueso pertenecían a huesos del cráneo,(29) igual que Marchan y cols. En el presente estudio de las características clínicas evaluadas entre los pacientes se encontró que los sitios de afección incluyeron: lesiones óseas (4/7, 57%), piel (4/7), hígado y bazo (1/7, 14%) otros como otitis y proptosis se encontraron en (2/7, 28.5%), y como otros hallazgos síntomas generales, y pérdida

de peso en (1/7,14%)., comprometiendo el sistema hematopoyético el 14%, hepático 14% y pulmonar 28%.

Esta ha sido la base para un sistema de clasificación que se basa en el sitio de las lesiones, el número de sitios involucrados (único o multisistémica / local o multifocal), y si la enfermedad implica órganos de riesgo (sistema hematopoyético, el hígado o bazo), y actualmente se clasifica en GC I, II y III, siendo el grupo clínico I, (Pacientes con riesgo multisistémico), el que se ha relacionado con la diabetes insípida en la gran mayoría de los casos. Nuestros hallazgos reportan de igual manera predominio del GCI en un 57% de los pacientes.

Debido a la frecuente participación de los huesos del cráneo y de la región hipotálamo-hipófisis (diabetes insípida como manifestación clave), la HCL se ha relacionado estrechamente con el sistema nervioso central (CNS), de hecho en 57% de los pacientes se encontraron lesiones óseas líticas descritas en huesos temporal y parietal, por estudio de PET, y alteraciones hipofisiarias en el 71% por imagen de resonancia magnética cerebral.

El diagnóstico histopatológico de la HCL se confirmó en todos los pacientes a través de tinciones específicas que son positivas para CD1a o CD207.(12) El sitio de biopsia fue en piel (4/7, 57%), hueso (2/7, 28.5%) y SNC (1/7, 14%), con los siguientes marcadores : CD1a, S100 y CD207 en el 100% de los casos.

El tratamiento de la HCL en los últimos años ha reflejado los conceptos cambiantes del proceso de la enfermedad, y su pronóstico está relacionado con la forma de presentación, y estadificación, lo que representa la base para el tratamiento adaptado al riesgo que se utiliza en la actualidad, en nuestro estudio se utilizó como primera línea de manejo el protocolo nacional basado en el LCH-III de la Sociedad del Histiocito, en 86%, de los casos y el protocolo holandés en 14%.

Sin embargo al valorar el fin de la inducción al cabo de 6 semanas, encontramos que (4/7, 57%) no tuvieron respuesta, respuesta parcial (1/7, 14%) y enfermedad progresiva (1/7, 14%), con enfermedad refractaria (3/7, 43%), utilizando de segunda y tercera línea el protocolo holandés, y cladribine o ácido zolendrónico respectivamente, recordemos que la gran mayoría de los pacientes con HCL serán curados a expensas en ocasiones de múltiples esquemas de quimioterapia.

De manera importante se encontró un 14% de recaídas, contra otros estudios que han reportado desde 25-29%, pudiendo aumentar hasta el 50% en pacientes con enfermedad multisistémica y afección a órganos de riesgo. Algunos estudios reportan de 2-4 recaídas durante tratamiento.

Finalmente al momento en el que finalizó el estudio todos los pacientes se encontraban vivos y en tratamiento con quimioterapia, cabe resaltar, que a pesar del tratamiento adecuado, los pacientes con HCL durante la infancia pueden tener secuelas a largo plazo, hasta un 75%, algunos de los cuales pueden no ser evidentes hasta muchos años más tarde, lo cual representa un tema relevante para futuros estudios que puedan dar seguimiento a estos sobrevivientes.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de con HCL y diabetes insípida tratados en el servicio de Oncología del INP en el período comprendido de enero de 2007 a junio 2015.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, características clínicas (presencia de lesiones en piel, adenomegalias, lesión ósea, fiebre, pérdida de peso, disnea y polipnea) de laboratorio (hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, transaminasas, proteínas); biopsia de médula ósea; estudios de imagen (Radiografías simples, tomografía simple, resonancia magnética, gammagrama óseo) y esquema de quimioterapia empleado
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 11.

RECURSOS:

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Estudio histopatológico
- Estudios de laboratorio
- Estudios de imagen

HUMANOS:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados

FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

CALCULO DE LA MUESTRA:

Debido a la baja frecuencia de la patología, el tamaño de muestra será por conveniencia y se incluirán todos los pacientes que se hayan diagnosticado con HCL y diabetes insípida en el periodo de estudio. Anualmente se registran aproximadamente 20 casos nuevos de HCL en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. De manera internacional se reporta que el 25% de los pacientes presentan Diabetes Insípida, por lo que se espera que se incluyan 50 pacientes en el periodo de estudio.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución.

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, características de estudios de laboratorio (hemoglobina, leucocitos y plaquetas) y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología.

ASPECTOS ETICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de

Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
5. No se cobrará por estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
Diseño metodológico del estudio	<i>Agosto-septiembre 2015</i>				
Revisión por comité de investigación y comité de ética		<i>Abril-mayo 2016</i>			
Recolección de datos			<i>Mayo-junio 2016</i>		
Análisis de resultados				<i>Julio 2016</i>	
Publicación de resultados					<i>Agosto 2016</i>

ANEXO I

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE HISTIOCITOSIS DE CELULAS DE LANGERHANS Y DIABETES INSIPIDA EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

HOJA 1

Nombre _____

Registro: _____

Edad al diagnóstico: ____ años Edad actual: ____ meses

Sexo: M F ciudad de origen -----

Fecha de nacimiento: __/__/__ (día/mes/año)

Fecha del diagnóstico: __/__/__ (día/mes/año)

Reporte Histopatológico:

GRUPO CLINICO 1 2 3

Sitio de afectación inicial

Huesos	Sí	No	hígado	Sí	No
Piel	Sí	No	medula ósea	Sí	No
Ganglio	Sí	No	bazo	Sí	No
Sistema Nervioso central	si	NO	Pulmón	si	no
Otros	si	no	cual.....		

Fase en la que se diagnosticó DI: Diagnóstico ____ Durante tratamiento ____ Vigilancia ____ recaída ____

Diabetes insípida Sí No

Fecha de diagnosticó: __/__/__ (día/mes/año)

Tratamiento:
Desmopresina Sí no núm. de dosis al día: _____

Otros Sí no cuál: _____

Características de Laboratorio al diagnóstico:

Afección hematopoyética Si ____ No ____	Hemoglobina ____mg/dl Leucocitos ____ mm3 Plaquetas ____ mm3
Afección hepática Si ____ No ____	Hepatomegalia > a 3 cm por debajo del reborde costal (comprobado por USG) Si No Disfunción hepática: Hiperbilirrubinemia Si No Valor ____ UI/L Hipoproteinemia Si No Valor ____ mg/dl GGT alta Si No Valor ____ mg/dl AST alta Si No Valor ____ mg/dl ALT alta Si No Valor ____ mg/dl FA alta Si No Ascitis Si No Edema Si No Diagnóstico Histopatológico Si No

Afección pulmonar	Cambios en TC			
Si _____ No _____	• Infiltrado alveolar	Si	No	
	• Bulas	Si	No	
	• Bronquiectasias	Si	No	
	Diagnóstico histopatológico	Si	No	

Sitio de Biopsia: Piel Hueso Ganglios Hígado Bazo Pulmón Otros _____

Inmunohistoquímica:

Si No
 CD 1a Gránulos de Biberk
 S-100 a-D-manosidasa

Estudios de imagen:

Tomografía axial computarizada.....

Tomografía por emisión de positrones.....

Resonancia magnética.....

TRATAMIENTO

Protocolo nacional

Protocolo holandés

Otro cuál.....

ESTADO ACTUAL:

Vivo sin Qt

Vigilancia

Muerte

RECAÍDA: sí no

Fecha de la recaída.....SITIO DE LA RECAÍDA.....

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA..... DIABETES INSIPIDA NE LA RECAIDA: SI NO

MUERTE Sí: No: No:

Fecha de defunción: _/ _/ _ (día/mes/año)

Causa: QT TOXICIDAD OTRA CUAL.....

Fecha de la vigilancia

ANEXO II

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Bradford Hoover K, Rosenthal D, Mankin H. Langerhans cell histiocytosis. *Skeletal Radiol* 2007 36:95-104.
- 2) Schmidt S, Eich G, Geoffray A, Hanquinet S, Extraosseous Langerhans cell Histiocytosis in children. *RadioGraphisc* 2008; 28:7077-726.
- 3) Langerhans cell Histiocytosis; Histiocyte society Evaluation and treatment guidelines; april 2009.
- 4) Dussama A, R Maarteen, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer treatment reviews* 2010 36: 354-359.
- 5) Krstovski N. Langerhans cell histiocytosis. *Pediatrics Today* 2011 7(2): 71-86.
- 6) Badalian G, Vergilio J, Degar B, and cols. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010 vol 116, no 11.
- 7) Cristiana E, Szuhai K, Van Elijck R, No Genomic Aberrations in Langerhans Cell Histiocytosis as Assessed by diverse Molecular Technologies. *Genes chromosomes and cancer* 2009 48: 239-249.
- 8) Pizzo P, Poplack D, Principles and practice of Pediatric Oncology. Sixth Edition. Pag 703-716.
- 9) Zapata-Tarres M, Leal-Leal C, Rodríguez Jurado R, Rivera Luna R. Histiocitosis de células de Langerhans: experiencia clínica y terapéutica en niños del Instituto Nacional de Pediatría en 30 años. *Bol Hosp Inf Méx (Ene-Feb)* 2003;60:70-78.
- 10) Satter E, M.D., M.P.H. and Whitney A. High, M.D. Langerhans Cell Histiocytosis: A Review of the Current Recommendations of the Histiocyte society. *Pediatric Dermatology* Vol.25 No.3 291-295, 2008.
- 11) Sierrasesúmaga L, Antillón F. Tratado de Oncología Pediátrica, Histiocitosis en la edad Pediátrica. Editorial Pearson Pag 417-440.
- 12) Venkatramani R, Rosenberg S and cols. An Exploratory Epidemiological Study of Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatric Blood cancer*. February 2012.
- 13) Milena A, Restrepo R, Ochoa A. Histiocitosis de células de Langerhans. *Rev Asoc Col Dermatol*. Volumen 17, no 1, marzo de 2009, pág 34, 44.
- 14) Rivera R and cols. Hemato-Oncología Pediátrica Principios Generales. 1ª edición, reimpresión 2006. Pag 289-299.

- 15) Postini A, Brach A, Pagano M. Langerhans Cell Histiocytosis: 40 Years' Experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34:353–358.
- 16) Lahey ME. Histiocytosis X, an analysis of prognostic factors. *J Pediatr* 1975;87: 184-189.
- 17) Marchand I, Azis M, Garel C. Central Diabetes Insipidus as the Inaugural Manifestation of Langerhans Cell Histiocytosis: Natural History and Medical Evaluation of 26 Children and Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, Septiembre 2011, 96(9): E1352-E1360.
- 18) Rivera R y cols. Protocolos técnicos cáncer en niños. Primera edición 2010. Pág 129-140.
- 19) Dussama A, R Maarteen, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments. *Cancer treatment reviews* 2010 36: 354-359.
- 20) R. Maarten, MD, Kraker J. Cytosine – Arabinoside, Vincristine, and Prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: Experience at a single Institution. *Medical and Pediatric Oncology* 21:265-270 (1993).
- 21) Minkov, Milen. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: Current Treatment and Future Directions. *Pediatric drugs* 1 April 2011 - Volume 13 - Issue 2 - pp 75-86
- 22) Gadner H, Grois N, Pötschger U, and cols. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood*, 1 March 2008. Vol 111, No 5 pág: 2556-2562.
- 23) Rodríguez-Galindo, Jeng, Khuu and cols. Clofarabine in Refractory Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatric Blood Cancer* 2008. DOI.1002/pbc.21668.
- 24) Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, and cols. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. *European Journal of Cancer* 2005. 41: 2682-2689.
- 25) Lai C-C, Huang W-C, Cheng S-N. Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis by allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Pediatr Transplantation* 2008; 12: 99–104.
- 26) Gadner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013;121(25):5006–14.
- 28) Gadner et al. Course and clinical impact of magnetic resonance imaging findings in diabetes insipidus associated with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004 Jul;43(1):59-65
- 29) Prosch et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr. Blood Cancer*, 43: 594–599.
- 30) Shioda et al. Analysis of 43 cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH)-induced central diabetes insipidus registered in the JLSG-96 and JLSG-02 studies in Japan *Int J Hematol*. 2011 Dec;94(6):545-51.

31) Dunger et al. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. N Engl J Med 321:1157–1162 ,

